

⑤ Int. Cl. 3 = Int. Cl. 2

Int. Cl. 2

C 07 D 309/30

⑯ **BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND**

C 12 K 1/00

C 12 D 13/02

A 61 K 35/70

A 61 K 31/65

DEUTSCHES



PATENTAMT

DE 30 06 216 A 1

⑪

Offenlegungsschrift

30 06 216 ~~X~~

⑫

Aktenzeichen:

P 30 06 216.9

⑬

Anmeldetag:

20. 2. 80

⑭

Offenlegungstag:

4. 9. 80

⑳

Unionspriorität:

③② ③③ ③①

20. 2. 79 Japan P 17856-79

⑤⑤

Bezeichnung:

Neue Verbindung Monacolin K, Verfahren zu ihrer Herstellung und diese Verbindung enthaltende Arzneimittel

⑦①

Anmelder:

Sankyo Co., Ltd., Tokio

⑦②

Vertreter:

Füner, A.v., Dr.; Strehl, P., Dipl.-Ing. Dipl.-Wirtsch.-Ing.;
Schübel-Hopf, U., Dr.; Ebbinghaus, D., Dipl.-Ing.; Finck, D., Dr.-Ing.;
Pat.-Anwälte, 8000 München

⑦③

Erfinder:

Endo, Akira, Tokio

DE 30 06 216 A 1

3006216

PATENTANWÄLTE

SCHIFF V. FÜNER STREHL SCHÜBEL-HOPF EBBINGHAUS FINCK

MARIAHILFPLATZ 2 & 3, MÜNCHEN 90
POSTADRESSE: POSTFACH 95 0160, D-8000 MÜNCHEN 95

PROFESSIONAL REPRESENTATIVES ALSO
BEFORE THE EUROPEAN PATENT OFFICE

KARL LUDWIG SCHIFF (1964 - 1970)
DIPL. CHEM. DR. ALEXANDER V. FÜNER
DIPL. ING. PETER STREHL
DIPL. CHEM. DR. URSULA SCHÜBEL-HOPF
DIPL. ING. DIETER EBBINGHAUS
DIPL. ING. DIETER FINCK

TELEFON (089) 482054
TELEX 5-20465 AURO D
TELEGRAMME AUROMARSPAT MÜNCHEN

DEA - 13 375

SANKYO COMPANY, LIMITED

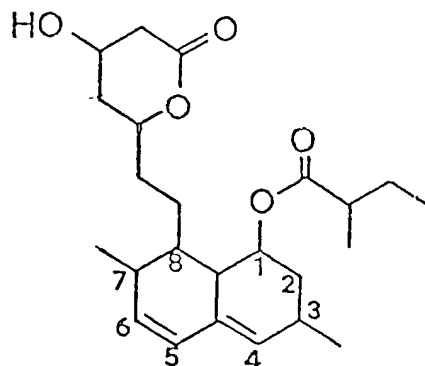
20. Februar 1980

Neue Verbindung Monacolin K, Verfahren zu ihrer
Herstellung und diese Verbindung enthaltende Arzneimittel

PATENTANSPRÜCHE

=====

1. Verbindung mit antihypercholesterämischer Wirkung, g e -
k e n n z e i c h n e t durch eine Struktur der Formel



030036/0706

2. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung mit antihypercholesterämischer Wirkung, dadurch gekennzeichnet, daß man einen Monacolin K bildenden Mikroorganismus des Genus Monascus in einem geeigneten Kulturmedium züchtet.
3. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß man als Mikroorganismus einen Stamm von Monascus ruber verwendet.
4. Verfahren nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß man Monascus ruber Stamm 1005 (FERM 4822) verwendet.
5. Verfahren nach einem der Ansprüche 2 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß man die Züchtung bei einer Temperatur von 7° bis 40°C durchführt.
6. Verfahren nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß man die Züchtung bei einer Temperatur von 20°C bis 35°C durchführt.
7. Arzneimittel mit antihypercholesterämischer und antihyperlipämischer Wirkung, enthaltend einen Wirkstoff und einen pharmazeutisch geeigneten Träger bzw. ein pharmazeutisch geeignetes Verdünnungsmittel und gegebenenfalls übliche Zusätze, dadurch gekennzeichnet, daß es als Wirkstoff eine Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 6 enthält.

3006216

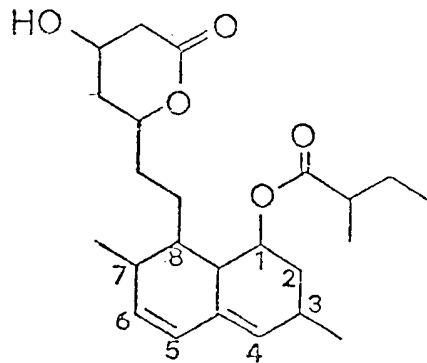
- 3 -

BESCHREIBUNG

=====

Die Erfindung betrifft eine neue Verbindung mit antihypercholesterämischer Aktivität, die als "Monacolin K" bezeichnet wird. Die Verbindung Monacolin K kann durch Züchtung verschiedener Mikroorganismen des Genus Monascus hergestellt werden.

Die Erfindung betrifft somit die neue Verbindung Monacolin K der folgenden Formel:



Die Erfindung betrifft außerdem ein Verfahren zur Herstellung der als Mittel gegen Hypercholesterinämie wirksamen Verbindung Monacolin K, das darin besteht, daß ein Monacolin K bildender Mikroorganismus des Genus Monascus in einem für diesen Mikroorganismus geeigneten Kulturmedium gezüchtet wird.

Gegenstand der Erfindung ist außerdem eine Arzneimittelzubereitung, die Monacolin K im Gemisch mit einem pharmazeutisch geeigneten Träger oder Verdünnungsmittel enthält.

Man nimmt an, daß ein hoher Blutcholesterinspiegel einer der Hauptgründe für Herzerkrankungen ist, wie Herzinfarkt oder

030036/0706

Arteriosklerose. Aus diesem Grund wurde ein beträchtlicher Forschungsaufwand unternommen, um physiologisch geeignete Substanzen aufzufinden, die zum Inhibieren der Biosynthese von Cholesterin befähigt sind und somit den Blutcholesterinspiegel erniedrigen können. Eine solche Verbindung ist ML-236, die in der GB-PS 1 App 425 beschrieben ist. Diese Verbindung ML-236 wird durch Züchtung von Mikroorganismen des Genus *Penicillium* hergestellt.

Es konnte nun gefunden werden, daß Fungi des Genus *Monascus*, insbesondere *Monascus ruber* Stamm 1005 (FERM 4822) ein anti-hypercholesterinämisches Mittel bilden, welches wesentlich bessere Aktivität besitzt, als die Substanz ML-236. Diese neue Verbindung wird als Monacolin K bezeichnet.

Zur Herstellung der Verbindung Monacolin K nach dem erfindungsgemäßen Verfahren eignen sich alle Mikroorganismen des Genus *Monascus*, die zur Bildung von Monacolin K befähigt sind. Besonders gut geeignet sind Stämme von *Monascus ruber*, insbesondere *Monascus ruber* Stamm Nr. 1005 (FERM 4822).

Monascus ruber Stamm 1005 (FERM 4822) ist ein neu isolierter Mikroorganismus, der die nachstehend angegebenen mikrobiologischen Eigenschaften besitzt. Er wurde aus in Thailand hergestellten Nahrungsmitteln isoliert und am 16. Februar 1979 unter der Hinterlegungs-Nr. FERM 4822 beim Fermentation Research Institute, Agency of Industrial Science and Technology, Ministry of International Trade and Industry, Japan und unter der Hinterlegungs-Nr. NRRL 12075 bei dem Agricultural Research Service, Northern Regional Research Laboratory, USA, hinterlegt.

1. Wachstum

Der Stamm zeigt rasches Wachstum auf Kartoffelstärke-Glucose-Agarmedium bei 25°C und der Durchmesser der Kolonie erreicht 10 Tage nach der Inoculation 6 bis 6,5 cm. Die Kolonie ist flach und entwickelt eine relativ dünne Basalschicht von Hyphen. Die Entwicklung von Lufthyphen ist gering; die Lufthyphen sind

weiß und meist wollartig. Auf der Basalschicht der Hyphen bilden sich zahlreiche Kleistothozien, die sich bei der Reifung rötlich-braun färben. Sowohl die Oberfläche als auch die Unterseite der Kolonie sind braun bis rötlich-braun gefärbt.

Das Wachstum auf Agarmedium nach Sabouraud bei 25°C ist sehr rasch und der Durchmesser der Kolonie erreicht 10 Tage nach der Inoculation 6 bis 6,5 cm.

Die Oberfläche der Kolonie ist sehr flach und Basalhyphen und Lufthyphen entwickeln sich besser als auf Kartoffel - Glucose-Agarmedium. Die kleistothezien-Zahlen sind sehr gering. Die Oberfläche der Kolonie hat rötlich-gelbe bis rötlich-braune Färbung und die Unterseite ist rötlich-braun bis dunkelbraun.

Das Wachstum auf Hafermehl-Agar bei 25°C ist langsam und der Durchmesser der Kolonie erreicht 10 Tage nach der Inoculation 1,5 bis 2 cm. Die Kolonie ist flach. Sowohl die Entwicklung von Lufthyphen, als auch die Bildung von Kleistothezien sind sehr schlecht. Die Oberfläche und die Rückseite der Kolonie haben dunkelrote bis rötlich-braune Färbung.

Das Wachstum auf Agarmedium nach Czapek bei 25°C ist sehr langsam und der Durchmesser der Kolonie erreicht 10 Tage nach der Inoculation 1,6 bis 1,8 cm.

Die Wachstumsraten auf jedem der vorstehend angegebenen Medien bei 37°C sind im wesentlichen gleich den Wachstumsraten bei 25°C.

2. Morphologische Eigenschaften

Die kleistothezien sind kugelig und haben einen Durchmesser von 30 bis 60 µm. Ihre Wände sind dünn und membranartig, ihre Stiele haben Scheidewände und jedes kleistothezium besteht aus einer Hyphe mit einem Durchmesser von 3,5 bis 4,5 µm und einer Länge von 15 bis 80 µm. Der Ascus besteht aus 8 Sporen und ist nahezu kugelförmig und verschwindend klein. Die Ascosporen sind farblos und eiförmig oder ellipsoid, haben eine

Größe von 4 bis 5 x 4 - 7 μ m und glatte Oberflächen. Die Konidien sind farblos und kugelig oder birnenförmig, haben eine Größe von 6 bis 9 x 6 bis 11 μ m; ihre Basis ist abgestumpft und ihre Wände sind relativ dick und glatt. Die Konidien sind basipetal in der Art von Meristem-Arthrosporen verbunden. Der Konidienträger ist wie eine vegetative Hypha und ist verzweigt oder unverzweigt, wobei die Konidien am oberen Ende ausgebildet sind. Die Mycelien sind farblos und verzweigt und haben Scheidewände; die meisten davon besitzen einen Durchmesser von 3 bis 5 μ m.

Auf Basis der vorstehend angegebenen, beobachteten Eigenschaften wurde dieser Mikroorganismus als Stamm von *Monascus ruber* van Tieghem identifiziert.

Über die mikrobiologischen Eigenschaften von *Monascus ruber* wurde in folgenden Veröffentlichungen berichtet:

Takada, Transactions of the Micological Society of Japan, 9, 125 - 130 (1969) [Materials for the Fungus Flora of Japan (7)], und van Tieghem, Bull. Soc. Botan. France, 31, 227 (1834).

Die Bildung von Ascosporen durch den Stamm wurde von Cole et al in the Canadian Journal of Botany, 46, 987 (1968), "Conodium Ontogeny in hyphomycetes. The imperfect state of *Monascus ruber* and its meristem arthrospores", beschrieben.

Obwohl die Verwendung von *Monascus ruber* Stamm 1005 nachstehend als spezifisches Beispiel angegeben ist, ist zu betonen, daß alle Stämme des Genus *Monascus*, einschließlich Varianten und Mutanten, die zur Bildung von Monacolin K befähigt sind, für das erfindungsgemäße Verfahren angewendet werden können.

Monacolin K kann durch Züchten des gewählten Mikroorganismus in einer Kulturbrühe unter aeroben Bedingungen hergestellt werden, wobei die gleichen Verfahrensweisen und Techniken angewendet werden, wie sie auf diesem Fachgebiet zur Züchtung

von Fungi und anderen Mikroorganismen gut bekannt sind.

So kann beispielsweise der Monacolin K bildende Mikroorganismus zuerst auf einem geeigneten Medium gezüchtet werden und der so gebildete Mikroorganismus kann dann gewonnen und in ein anderes Kulturmedium eingeimpft und dort gezüchtet werden, um das gewünschte Monacolin K zu bilden. Dabei können das zur Vermehrung des Mikroorganismus verwendete Kulturmedium und das zur Bildung von Monacolin K verwendete Kulturmedium gleich oder verschieden sein.

Zur Züchtung der Fungi kann jedes beliebige auf dem Fachgebiet wohlbekannte Kulturmedium verwendet werden, vorausgesetzt, daß es die erforderlichen Nährstoffe enthält, insbesondere eine assimilierbare Kohlenstoffquelle und eine assimilierbare Stickstoffquelle, wie wohlbekannt ist. Zu Beispielen für geeignete Quellen für assimilierbaren Kohlenstoff gehören Glucose, Maltose, Dextrin, Stärke, Lactose, Saccharose und Glycerin. Unter diesen Kohlenstoffquellen werden Glucose, Glycerin und Stärke für die Bildung von Monacolin K besonders bevorzugt.

Zu Beispielen für geeignete Quellen für assimilierbaren Stickstoff gehören Peptone, Fleischextrakt, Hefe, Hefeextrakt, Sojabohnenmehl, Erdnußmehl, Maisquellflüssigkeit, Reiskleie und anorganische Stickstoffquellen. Unter diesen Stickstoffquellen wird Pepton besonders bevorzugt.

Bei der Produktion von Monacolin K kann dem Kulturmedium erforderlichenfalls ein anorganisches Salz und/oder ein Metallsalz zugesetzt werden. Darüber hinaus kann erforderlichenfalls eine geringe Menge eines Schwermetalls (einer Schwermetallverbindung) zugefügt werden.

Der Mikroorganismus wird vorzugsweise unter aeroben Bedingungen gezüchtet, wobei auf dem Fachgebiet an sich gut bekannte Züchtungsmethoden angewendet werden, beispielsweise in einer Festkultur, Schüttelkultur oder Kultur unter Belüften und Rühren. Der Mikroorganismus wächst innerhalb eines breiten Tempe-

temperaturbereiches, beispielsweise von 7 bis 40°C; speziell für die Bildung von Monacolin K liegt jedoch die stärker bevorzugte Züchtungstemperatur innerhalb des Bereiches von 20°C bis 35°C.

Während der Züchtung des Mikroorganismus kann die Bildung von Monacolin K überwacht werden, indem Proben aus dem Kulturmedium entnommen werden und die physiologische Aktivität von Monacolin K in dem Kulturmedium mit Hilfe des nachstehend beschriebenen Tests gemessen wird.

Die Züchtung kann dann fortgesetzt werden, bis im Kulturmedium eine wesentliche Anreicherung von Monacolin K erreicht worden ist, wonach Monacolin K mit Hilfe jeder beliebigen Kombination von Isolierungsmethoden, die unter Berücksichtigung seiner physikalischen und chemischen Eigenschaften gewählt werden, aus dem Kulturmedium isoliert und gewonnen werden kann. So können beispielsweise beliebige oder alle der nachstehend erläuterten Isolierungsmethoden angewendet werden: Extraktion der Flüssigkeit aus der Kulturbrühe mit Hilfe eines hydrophilen Lösungsmittels (beispielsweise Diäthyläther, Äthylacetat, Chloroform oder Benzol); Extraktion des Organismus mit einem hydrophilen Lösungsmittel (wie Aceton oder einem Alkohol); Konzentrieren; Lösen in einem stärker polaren Lösungsmittel (beispielsweise Aceton oder einem Alkohol); Entfernen von Verunreinigungen mit einem weniger polaren Lösungsmittel (wie Petroläther oder Hexan); Gelfiltration durch eine mit einem Material, wie Sephadex (Warenzeichen der Pharmacia Co., Ltd., USA) gefüllte Kolonne; Absorptionschromatographie unter Verwendung von Aktivkohle oder Silicagel und ähnliche Methoden. Durch Verwendung einer geeigneten Kombination dieser Verfahrensweisen kann das gewünschte Monacolin K in Form einer reinen Substanz aus der Kulturbrühe isoliert werden.

Es wurde gefunden, daß Monacolin K folgende Eigenschaften besitzt:

3006216

- 9 -

1. Farbe und Form:
Farblose Kristalle.
2. Schmelzpunkt:
157° bis 159°C (unter Zersetzung).
3. Elementaranalyse:
C: 71,56 %; H: 8,85 %; O: 19,59 %.
4. Molekulargewicht:
404 (bestimmt durch Massenspektrometrie).
5. Molekularformel:
 $C_{24}H_{36}O_5$.
6. Ultraviolett-Absorptionsspektrum (Methanol):
Wie in Fig. 1 der beigefügten Zeichnungen gezeigt;
Maxima bei 232, 238 und 246 m μ .
7. Infrarot-Absorptionsspektrum (KBr):
Wie in Fig. 2 der beigefügten Zeichnungen gezeigt.
8. Kernmagnetisches Resonanzspektrum (Protonenspektrum bei 60 MHz):
Wie in Fig. 3 der beigefügten Zeichnungen gezeigt;
gemessen in Deuterochloroform unter Verwendung von Tetramethylsilan als innerem Standard.
9. Kernmagnetisches Resonanzspektrum (^{13}C):
Wie in Fig. 4 der beigefügten Zeichnungen gezeigt;
gemessen in Deuteromethanol.

030036/0706

10. Löslichkeit:

Löslich in niederen Alkoholen (beispielsweise Methanol, Äthanol und Propanol), Aceton, Chloroform, Äthylacetat und Benzol.

Unlöslich in Petroläther und Hexan.

11. Spezifische Drehung:

$$[\alpha]_D^{25} = +307,6 \text{ (c=1, Methanol).}$$

12. Dünnschichtchromatographie:

Rf = 0,47 [Nr. 5715 Kieselgel 60F₂₅₄ Silicagel (Merck & Co., Ltd.), entwickelt mit Hilfe eines Gemisches aus Methylenchlorid und Aceton im Volumenverhältnis 4:1; Nachweis als Ultraviolettstrahlung absorbierender Flecken, mit 50 %iger (Volumen/Volumen) Schwefelsäure (beim Erhitzen entwickelt sich eine blaßrote bis rötlich-braune Färbung) oder mit Jod.]

Die Verbindung ist neutral und unlöslich in neutralen oder sauren wässrigen Medien. Sie wird durch Behandlung mit Alkalien in eine saure Substanz übergeführt und kann dann in Wasser gelöst werden. Diese saure Substanz kann mit Äthylacetat oder Chloroform bei einem sauren pH-Wert extrahiert werden und geht beim Verdampfen des Lösungsmittels wieder in Monacolin K über.

Die physiologische Aktivität von Monacolin K kann quantitativ mit Hilfe des nachstehenden In vivo-Tests nachgewiesen und bestimmt werden:

In vivo-Test an Kaninchen

In diesem Test wird die Fähigkeit von Monacolin K zur Erniedrigung des Cholesterinspiegels im Blut von Kaninchen ge-

massen. Die Versuchstiere sollten ein Gewicht von 2,5 bis 3,0 kg haben. Unmittelbar vor Beginn des Tests wird Blut aus der Ohrvene jedes Kaninchens entnommen und der Cholesterinspiegel im Blutserum wird mit Hilfe einer konventionellen Methode gemessen. Eine vorbestimmte Menge von Monacolin K wird dann während 1 bis 3 Tagen fortgesetzt oral verabreicht und der Cholesterinspiegel des Blutserums wird nach der Verabreichung gemessen. Die Wirkung von Monacolin K oder des Monacolin K enthaltenden Kulturbediums kann quantitativ aus den Cholesterinwerten bestimmt werden, die vor und nach der Verabreichung von Monacolin K bestimmt werden.

Die Wirkung von Monacolin K, den Blut- und Lebercholesterinspiegel zu erniedrigen, wurde von der Ansolderin in verschiedenen *in vivo*-Tests gezeigt.

Erniedrigung des Blutcholesterinspiegels bei Ratten.

Als Versuchstiere wurden Ratten des Wistar Imamichi-Stammes verwendet, die jeweils ein Körpergewicht von etwa 300 g hatten. Die Tests wurden an Gruppen von jeweils 5 Tieren durchgeführt. Jedem Tier wurde durch intravenöse Injektion Triton WR-1339 (Handelsname für ein Material, das für die Erhöhung des Blutcholesterinspiegels bekannt ist) in einer Dosis von 400 mg/kg verabreicht, während gleichzeitig intraperitoneal Monacolin K in einer Dosis von 10 mg/kg verabreicht wurde. 14 Stunden nach der intraperitonealen Verabreichung wurden die Ratten durch Verbluten getötet und das Blut wurde gewonnen und der Cholesterinspiegel mit Hilfe üblicher Methoden bestimmt. Dabei wurde festgestellt, daß der Blutcholesterinspiegel gegenüber einer Kontrollgruppe von Tieren, denen nur Triton WR-1339 verabreicht worden war, um 23,9 % erniedrigt wurde.

Erniedrigung des Blutcholesterinspiegels bei Kaninchen.

Die verwendeten Versuchstiere waren Kaninchen mit einem Körpergewicht von 2,7 bis 2,9 kg. Jedem Kaninchen wurde während 5 Tagen fortgesetzt zweimal täglich (am Morgen u. am Abend)

oral 1 mg/kg Monacolin K verabreicht. Vor der Verabreichung und am dritten und fünften Tag nach der Verabreichung wurde Blut aus der Ohrvene entnommen und der Cholesterinspiegel im Blutserum wurde bestimmt. Dabei wurde festgestellt, daß der Cholesterinspiegel 3 Tage nach der Verabreichung von Monacolin K 15 % und 5 Tage nach der Verabreichung von Monacolin K 19 % betrug und damit niedriger war als der Spiegel vor der Verabreichung von Monacolin K.

Zusätzlich zu seinem wertvollen inhibierenden Effekt auf die Biosynthese von Cholesterin hat Monacolin K eine sehr geringe Toxizität. So beträgt die akute orale Toxizität (LD_{50}) von Monacolin K bei der Maus 1 g/kg Körpergewicht oder mehr.

Monacolin K kann oral oder parenteral in Form von Kapseln, Tabletten, injizierbaren Zubereitungen oder beliebigen anderen bekannten Präparaten verabreicht werden; gewöhnlich wird jedoch die orale Verabreichung bevorzugt.

Die Dosis schwankt in Abhängigkeit von dem Alter und Körpergewicht des Patienten und dem Schweregrad der Erkrankung; im allgemeinen beträgt jedoch die Tagesdosis für einen Erwachsenen etwa 0,5 bis 50 mg und wird entweder in einer einzigen Dosis oder in zwei oder drei Teildosen verabreicht. Im Hinblick auf die geringe Toxizität der Verbindung können jedoch erforderlichenfalls auch höhere Dosen angewendet werden.

Die Erfindung wird durch das nachstehende Beispiel näher erläutert, ohne daß sie auf dieses beschränkt sein soll.

Beispiel

Monascus ruber Stamm 1005 wurde in ein flüssiges Kulturmedium eingepflanzt, das 6 % (Gewicht/Volumen) Glucose, 2,5 % (Gewicht/Volumen) Pepton, 0,5 % (Gewicht/Volumen) Maisquellflüssigkeit und 0,5 % (Gewicht/Volumen) Ammoniumchlorid enthielt. Die Züchtung wurde 10 Tage lang unter aeroben Bedingungen bei

3006216

- 13 -

einer Temperatur von 28°C durchgeführt. Das erhaltene Filtrat (5 Liter) der Kulturbrothe wurde durch Zugabe von 6 n Chlorwasserstoffsäure auf einen pH-Wert von 3 eingestellt und dann mit dem gleichen Volumen Äthylacetat extrahiert. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck von dem Extrakt verdampft und der erhaltene Rückstand wurde in 100 ml Benzol gelöst. Unlösliche Bestandteile wurden abfiltriert.

Das Filtrat wurde zweimal mit je 100 ml einer 5-prozentigen (Gewicht/Volumen) wässrigen Lösung von Natriumbicarbonat gewaschen. Dann wurden dem gewaschenen Filtrat 100 ml einer 0,2 n wässrigen Lösung von Natriumhydroxid zugesetzt und das Gemisch wurde bei Raumtemperatur gerührt. Nachdem durch Dünnschichtchromatographie bestätigt worden war, daß die Benzolschicht frei von Monacolin K war, wurde die wässrige Schicht abgetrennt. Der pH-Wert der wässrigen Schicht wurde dann durch Zugabe von 6n Chlorwasserstoffsäure auf 3 eingestellt und die resultierende Lösung wurde zweimal extrahiert, wozu jeweils 100 ml Äthylacetat verwendet wurden. Der Extrakt wurde unter vermindertem Druck zur Trockene eingedampft, wobei 260 mg eines Öls erhalten wurden. Dieses Öl wurde in Benzol gelöst und kristallisieren gelassen. Dann wurde es aus einer wässrigen Lösung von Aceton umkristallisiert, wobei 87 mg Monacolin K in Form von farblosen Nadeln mit den vorstehend beschriebenen Eigenschaften erhalten wurden.

030036/0706

- 14 -
Leerseite

03006216

- 15 -

FIG. 2

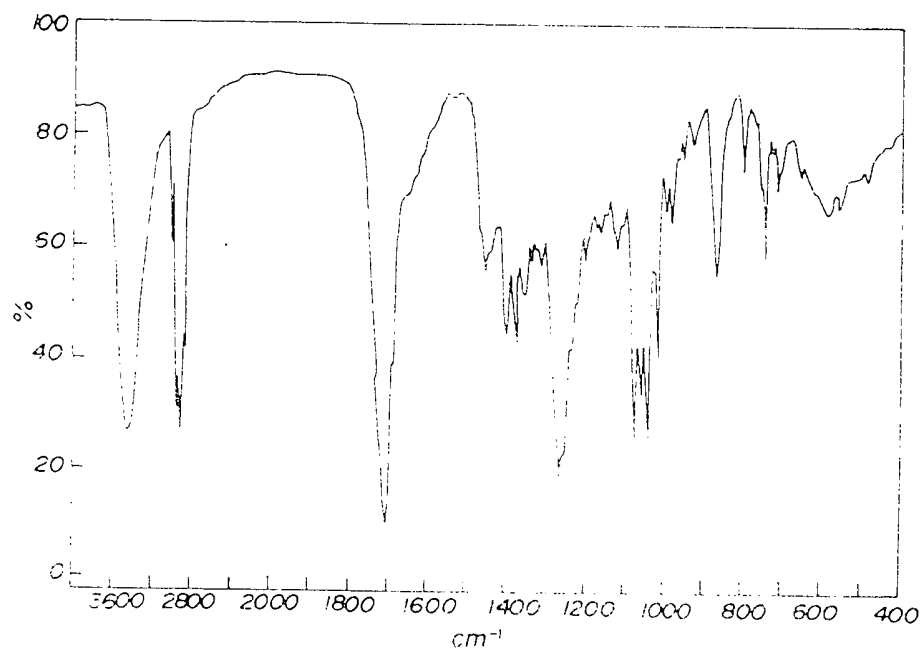
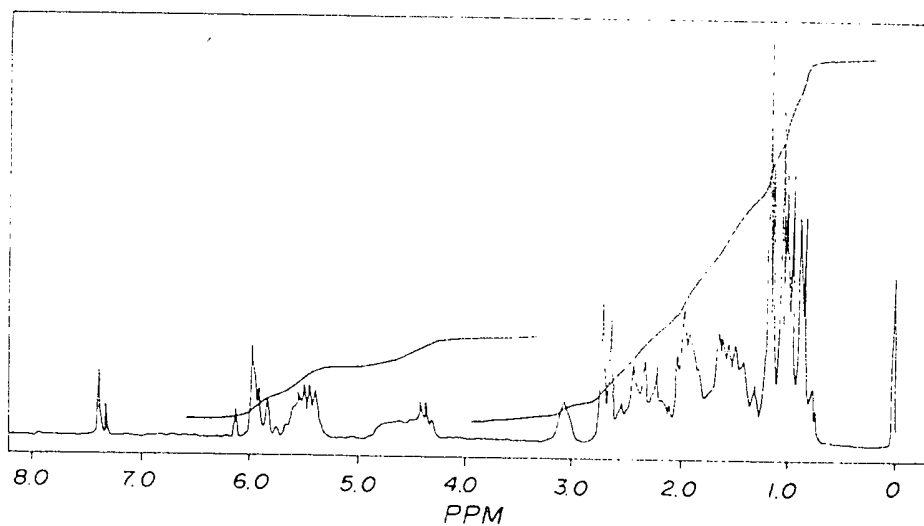


FIG. 3



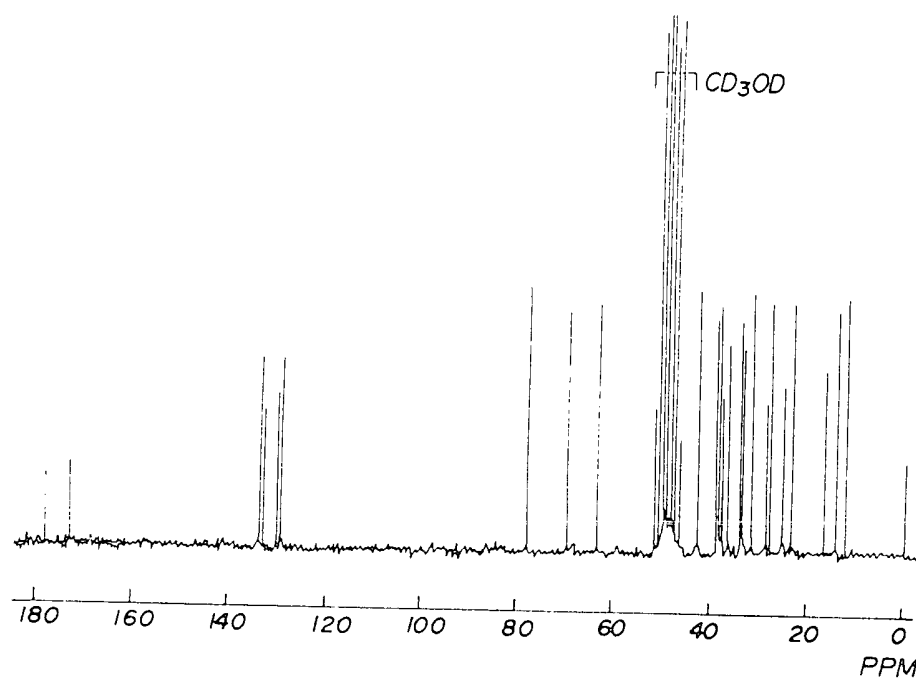
030036/0706

DNA-13 375

- 16 -

3006216

FIG. 4



030036/0706

- 17 -
3006216

Nummer

30 06 216

Int. Cl. 2:

C 07 D 309/30

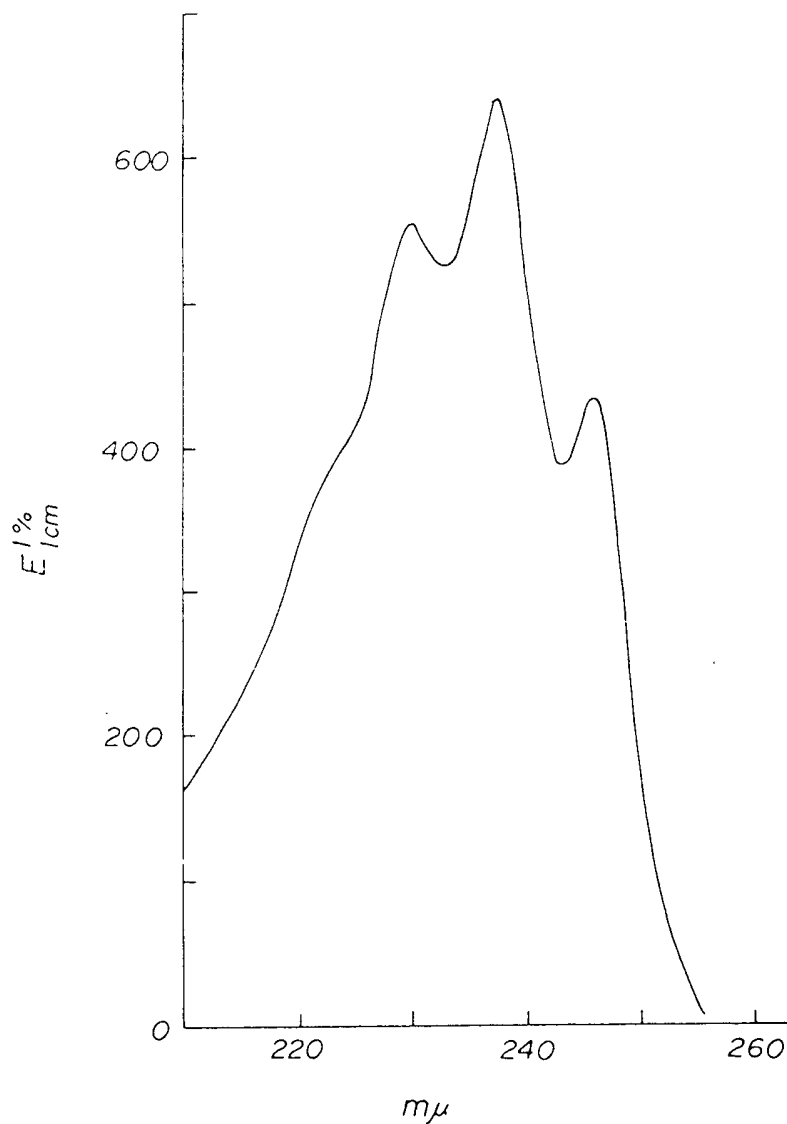
Anmeldetag:

20. Februar 1980

Offenlegungstag:

4. September 1980

FIG. 1



030036/0706

2